

US-PATENTANMELDUNG

Titel:

"Trennvorrichtung"

Anmelder:

Franz KONRAD

Sonnenweg 6, A-4690 Schwanenstadt

Austria

09900525.070601

DESIGNATION OF INVENTORS

FIRST INVENTOR:

NAME: Franz KONRAD
RESIDENCE: SCHWANENSTADT, AUSTRIA
CITIZENSHIP: AUSTRIAN
P.O. ADDRESS: SONNENWEG 6
A-4690 SCHWANENSTADT
AUSTRIA

Title: TRENNVORRICHTUNG

Priority: NONE

FO9020"52500550

R:\Vita\Ingrid\Konrad-6 designation.wpd

Trennvorrichtung

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft eine Trennvorrichtung zur Abtrennung von zumindest einer Komponente aus einer Probe biologischen Ursprungs, Kit umfassend die Trennvorrichtung, ein Verfahren zur Abtrennung von zumindest einer Komponente aus einer Probe biologischen Ursprungs sowie die Verwendung der Trennvorrichtung bzw. des Kits entsprechend den Oberbegriffen der Ansprüche 1, 23 und 34, 41 und 42.

Stand der Technik

Basierend auf der Tatsache, daß in der modernen diagnostischen Analytik der Nachweis des genetischen Codes eine immer größere Rolle spielt, sind in letzter Zeit vermehrt Entwicklungen, die diese Thematik zum Thema haben, zu beobachten. Eine der gängigen Wege ist heute Nucleinsäuren, also RNA bzw. DNA, aus Vollblut bzw. Blutfraktionen zu gewinnen. Der Vorteil, den diese Methode in sich birgt, ist aus dem Umstand her begründet, daß Blut im Vergleich zu anderen Körpersekreten eine weitaus höhere Ausbeute an Nucleinsäuren ermöglicht. Gängiger Weg ist derzeit, daß nach der Blutabnahme eine Stabilisierung mit Antikoagulantien, z.B. EDTA, erfolgt. Das so erhaltene Probenmaterial wird in der Folge einer Tieftemperaturbehandlung unterzogen, um einen vorzeitigen von RNA durch RNAsen zumindest auf einem vernachlässigbaren Niveau zu halten, woraufhin diese Proben nach dem Transport in ein Labor analysiert werden. Der eigentlichen Analyse, beispielsweise durch die aus dem Stand der Technik bekannten PCR bzw. RT-PCR, gehen in der Regel eine Reihe von Aufbereitungsschritten voraus, die der Anreicherung der Nucleinsäuren dienen.

Diese Aufbereitungsschritte umfassen u.a. auch die Behandlung des Untersuchungsmaterials mit diversen Puffern, um die Solvathülle, welche die Nucleinsäure normalerweise umgibt, zu zerstören und damit eine Anreicherung bzw. Abtrennung zu ermöglichen. Die Abtrennung selbst kann auf Trennsäulen erfolgen, wobei die Nucleinsäuren am Trennmedium, z.B. einer Silikatmembran, aufgrund ihrer Oberflächenladung adsorbiert und so vom „Filtrat“ abgetrennt werden können. Nach diversen Waschschritten wird mit einer speziellen Pufferlösung die Solvathülle der Nucleinsäuren wieder erzeugt, sodaß diese desorbiert und mit dem Eluat ausgetragen werden. Üblicherweise erfolgt diese Auftrennung bzw. Anreicherung der Nucleinsäuren unter Zuhilfenahme von Zentrifugen.

Nachteilig bei dieser Vorgangsweise ist, daß zwischen den einzelnen Schritten ein manuelles Handhaben der Proben, z.B. mit diversen Pipetten, stattfindet, wobei immer die Gefahr der Verunreinigung der Probe gegeben ist.

Es sind daher verschiedendliche Anstrengungen unternommen worden, dieses Verfahren zu vereinfachen. So ist z.B. aus der WO 00/09746 A1 ein Gefäß zur Entnahme von Blut bekannt, welches eine wäßrige Lösung aus einem Guanidiniumsalz, einer Puffersubstanz, einem Reduktionsmittel und/oder einem Detergenz enthält. Der Vorteil dieser Variante eines Blutabnehmeröhrchens ist darin zu sehen, daß aufgrund des vorgelegten Reagenzgemes bereits während der Blutabnahme eine Stabilisierung und Lysierung der Nucleinsäuren erfolgt.

Aufgabe und Vorteile der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Möglichkeit zu schaffen, mit der die Verfahrens-

weise zur Abtrennung bzw. Anreicherung einer Komponente aus einer Blutprobe vereinfacht wird. Es ist weiters eine Teilaufgabe der Erfindung, ein System zur Verfügung zu stellen, welches eine verbesserte Sicherheit sowohl in Hinblick auf mögliche Verunreinigungen als auch in Hinblick auf die Arbeitssicherheit, ermöglicht.

Diese Aufgabe der Erfindung wird jeweils eigenständig durch die Trennvorrichtung und den Kit sowie das Verfahren zur Abtrennung von zumindest einer Komponente aus einer Probe biologischen Ursprungs entsprechend den Merkmalen in den Kennzeichenteilen der Ansprüche 1, 23 und 34 gelöst. Von Vorteil ist dabei, daß durch die Anordnung des Trennelementes in einem Behälter mit einem Anschlußelement zur Verbindung dieses Behälters mit einem weiteren Behälter bzw. einer Verbindungsvorrichtung für einen Behälter, sowie durch den diese Trennvorrichtung umfassenden Kit dem Anwender ein System in die Hand gegeben werden kann, welches werkseitig bereits so vorbereitet ist, daß eine sofortige Abtrennung von zumindest einer Komponente, ohne vorher Einzelgefäße, wie dies bisher in diversen Labors üblich war, d.h. insbesondere eine Trennsäule, welche in ein Zentrifugenröhrchen gegeben werden mußte, ineinander stecken zu müssen, möglich ist. Dadurch, daß dieser Behälter eine Anschlußeinrichtung für einen weiteren Behälter aufweist, kann, insbesondere im Fall von Blutproben, die Kontamination dieser Proben, wie sie z.B. beim üblichen Pipettieren auftreten kann, zumindest annähernd zur Gänze ausgeschlossen werden. Die Probenaufarbeitung vor der eigentlichen Analyse, d.h. die Abtrennung von zumindest einer Komponente, kann durch einfaches Ankoppeln von z.B. einem Blutabnahmeröhrchen an die erfindungsgemäße Trennvorrichtung erfolgen, sodaß insbesondere bei einem Massenbetrieb eines Großlabors ein entsprechender Zeitgewinn realisierbar ist, wodurch die Durchsatzrate erhöht werden kann, was insbesondere in Hinblick auf die steigende Anzahl an gentechnischen Untersuchungen vorteilhaft ist. Von Vorteil ist weiters, daß wenn das Volumen des

09905525-070601

Behälters entsprechend bemessen ist, in diesem Behälter auch weitere Schritte der Proben-
vorbereitung, d.h. der Vorarbeiten zur Analyse der Komponente, wie z.B. Waschschriffe,
durchgeführt werden können, wobei diese Waschlösungen bzw. Waschpuffer wiederum in
diversen Behältern, gegebenenfalls bereits entsprechend mengenmäßig angepaßt, vom Her-
steller dieser Lösungen zur Verfügung gestellt werden können und in der Folge diese weite-
ren Vorarbeiten auch sicher in Hinblick auf Kontaminationen in einem geschlossenen System
durchgeführt werden können. Das bisher übliche Pipettieren kann daher zumindest größtenteils
entfallen.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Trennvorrichtung sind in den Ansprüchen
2 bis 19 enthalten.

Vorteilhaft ist es auch, wenn der Behälter im zweiten, dem ersten Endbereich ge-
genüberliegenden Endbereich ein weiteres Anschlußelement aufweist, entsprechend An-
spruch 2, da dadurch eine zweiseitige Zugänglichkeit des Behälters ermöglicht wird und somit
auch das Ablassen eines Filtrats ermöglicht werden kann, sodaß also das Volumen des Be-
hälters entsprechend vermindert werden kann. Es wird dadurch auch möglich, die einzelnen
Waschfiltrate getrennt aufzufangen. Durch dieses zweite Anschlußelement ist es zudem
möglich, weitere Hilfsmittel, z.B. eine Druckpumpe, eine Vakuumpumpe, an den Behälter
anzuschließen.

Durch die Ausbildung des Anschlußelementes als durchstechbares, selbstverschlie-
ßendes Septum nach Anspruch 3 ist es möglich, auf eine bereits aus der Blutabnahme und
dort bewährte Verschuß- und Verbindungsmöglichkeit für den Behälter zurückzugreifen,
sodaß also auch derartige Blutabnahmeröhrchen an die Trennvorrichtung einfach anschlie-ß-

bar sind, bzw. insgesamt auf eine bereits bewährte Technologie samt ihren Vorrichtungen zurückgegriffen werden kann. Von Vorteil ist dabei, wenn das Septum nach Anspruch 4 in einer Schraubkappe gehalten ist, da diese nicht nur die Sicherheit in puncto unbeabsichtigten Öffnens des Behälters, z.B. während des Transportes, erhöhen kann, sondern auch ein einfaches Öffnen durch Entfernen der Schraubkappe ermöglicht, falls dies erforderlich ist.

Möglich ist auch, das Anschlußelement mit einem Verschußelement, z.B. einem Hahn, nach Anspruch 5 auszurüsten, da damit eine Unterbrechung der Strömungsverbindung zwischen den Behältern ermöglicht wird und so gezielt ein vorbestimmbares Volumen aus dem ersten Behälter in die Trennvorrichtung überführbar ist und ist dies vor allem von Vorteil, wenn von der Urprobe Rückstellmuster gebildet werden sollen.

Von Vorteil ist weiters, das Anschlußelement mit einer Einrichtung zur Penetration eines Septums zu versehen, da damit eine sehr rasch herzustellende Verbindungsmöglichkeit besteht, sodaß also auch evakuierte Behälter verwendet werden können.

Durch die Anordnung eines Fixierelementes nach Anspruch 7 wird der Vorteil erreicht, sollte die Fixierung bzw. die Führung durch das Septum alleine nicht ausreichend sein, daß für den Anschluß des weiteren Behälters eine einfache und effiziente Möglichkeit zur Verfügung steht.

Weiters ist es möglich, das Trennelement entsprechend Anspruch 8 auszubilden, wodurch teilweise auf bereits bekannte und vielfach erprobte Systeme zurückgegriffen werden kann.

Von Vorteil ist weiters, wenn das Trennelement in einem in den Behälter einsetzbaren Behältnis angeordnet ist bzw. wenn das Behältnis im Bereich einer seiner Öffnungen einen Steg aufweist, der sich zumindest teilweise über den Umfang des Behältnisses erstreckt bzw. wenn der Außendurchmesser des Steges einem maximalen Außendurchmesser des Behälters zumindest annähernd entspricht bzw. wenn das Trennelement lösbar in dem Behälter angeordnet ist entsprechend den Ansprüchen 9 bis 12, da damit eine Möglichkeit geschaffen wird, das Trennelement in dem Behälter so anzuordnen, daß es einfach aus diesem entnommen und bei Bedarf in einen weiteren Behälter gegeben werden kann, z.B. um die auf dem Trennelement gesammelte bzw. angereicherte Komponente der Probe in ein anderes Gefäß zu eluieren.

Dabei ist von Vorteil, wenn der Behälter auf seiner Innenseite eine ringförmige Nut zur Befestigung des Trennelementes bzw. Behältnisses oder der Behälter auf seiner Innenseite zumindest teilweise einen insbesondere ringförmigen Steg zur Halterung der Trenneinrichtung bzw. des Behältnisses aufweist, entsprechend den Ansprüchen 13 oder 14, bzw. der Behälter eine Querschnittserweiterung nach Anspruch 15 aufweist, da damit eine Halterung des Trennelementes in einer vorbestimmbaren Höhe im Behälter möglich wird.

Es ist weiters möglich, das Behältnis in einer Kappe entsprechend Anspruch 16 zu befestigen, womit mit dem Öffnen des Behälters auch das Behältnis in einem Arbeitsschritt entfernt wird.

Durch die Anordnung einer stationären Phase für zumindest eine weitere Komponente entsprechend Anspruch 17 wird die Möglichkeit geschaffen, mehr als eine Komponente in einem Arbeitsschritt aus der biologischen Probe abzutrennen.

Vorteilhaft ist, wenn der Behälter nach Anspruch 18 evakuiert bzw. evakuierbar ist bzw. wenn das Vakuum nach Anspruch 19 derart bemessen ist, daß eine vorbestimmbare Menge der Probe in den Behälter einsaugbar ist, da es damit möglich wird, einerseits auf einfache Art und Weise aus der Urprobe Rückstellproben zu bilden und andererseits gegebenenfalls auf Zentrifugierschritte verzichtet werden kann. Der Vorteil der Evakuierbarkeit ist vor allem darin zu sehen, daß nach der Aufgabe der Probe bzw. einer bestimmten Probenmenge der Behälter neuerlich evakuiert werden kann, um auch weitere Arbeitsschritte, wie z.B. Waschschrirte, in gleicher Art durchzuführen. Es kann dabei von Vorteil sein, wenn die Waschlösung bzw. Pufferlösung vorerst auf das Trennelement bzw. Behältnis aufgegeben wird und erst nach einer mehr oder weniger langen Einwirkzeit der Behälter evakuiert wird.

Es ist von Vorteil, wenn der Behälter in Form eines Blutabnehmeröhrchens ausgebildet ist, entsprechend Anspruch 20, da damit für die Herstellung der Trennvorrichtung keine gesonderten, teuren Spritzgußformen erforderlich sind.

Schließlich ist von Vorteil, wenn das Behältnis eine Entnahmeeinrichtung entsprechend den Ansprüchen 21 bzw. 22 aufweist, wodurch es möglich wird, das Trennelement mit Hilfe von Werkzeugen, wie beispielsweise Pinzetten, aus dem Behälter der Trennvorrichtung zu entfernen, sodaß eine Kontamination der abgetrennten Komponente durch direkten Kontakt des Trennelementes mit den Fingern des Anwenders der Trennvorrichtung vermieden werden kann.

Ausführungsvarianten des erfindungsgemäßen Kits sind in den Ansprüchen 24 bis 33 gekennzeichnet.

So ist es von Vorteil, wenn die Verbindungsvorrichtung entsprechend Anspruch 24 bzw. 25 zumindest eine Penetrationseinrichtung für ein Septum umfaßt bzw. wenn die Penetrationseinrichtung eine Kanüle ist, wodurch die Strömungsverbindung zwischen zwei Behältern einerseits einfach und andererseits rasch erfolgen kann.

Weiters ist die Ausbildung der Verbindungsvorrichtung nach Anspruch 26 in Form eines Gefäßes vorteilhaft, insbesondere wenn die Gefäßwände zumindest auf einer Seite der Verbindungsvorrichtung über die Kanüle entlang einer Längsmittelachse der Verbindungsvorrichtung vorragen, da damit nicht nur ein verbesserter Halt bzw. eine Führung der Behälter während der Herstellung der Strömungsverbindung möglich ist, sondern zudem auch der Schutz des Anwenders vor Verletzungen, z.B. durch die Kanüle, verbessert werden kann.

Vergleichbare Vorteile dazu sind mit den Ausbildungen nach den Ansprüchen 27 und 28, d.h. wenn die Kanüle an einem Endbereich eines Gefäßes gehalten ist, bzw. wenn zumindest ein Kanülenende zusätzlich durch eine Schutzeinrichtung geschützt ist, verwirklichtbar.

Mit der Anordnung eines Verschlüsselementes in der Verbindungsvorrichtung nach Anspruch 29 ist es möglich, vorbestimmbar die Strömungsverbindung zwischen den Behältern zu unterbrechen, z.B. damit einzelne Waschschrte zu ermöglichen, wobei die Waschlösung bzw. Pufferlösung aus einem größeren Behälter für alle Waschschrte entnommen werden.

Von Vorteil ist es aber auch, die Verbindungsvorrichtung in zumindest einem ihrer Endbereiche mit einem Fixierelement nach Anspruch 30 zu versehen, wodurch eine entspre-

chende Halterung bzw. Führung des Behälters in der Verbindungsvorrichtung erreichbar ist.

Möglich ist es weiters, den weiteren Behälter nach Anspruch 31 als Blutabnehmeröhrchen auszubilden, da somit ein Umfüllen der biologischen Probe, insbesondere des Blutes, aus einem für die Blutabnahme verwendeten Behälter nicht erforderlich ist.

Dabei ist insbesondere von Vorteil, wenn in dem weiteren Behälter ein Reagens bzw. ein Reagensgemisch zur Stabilisierung und Lysierung von Vollblut enthalten ist bzw. das Reagens bzw. Reagensgemisch ein Guanidiniumsalz enthält, entsprechend den Ansprüchen 32 bzw. 33, da damit der Zeit- bzw. Arbeitsaufwand zur Bestimmung einer Komponente einer biologischen Probe einerseits verkürzt werden kann bzw. andererseits aufwendige Tieftemperaturlagerungen bzw. Transporte vom Arzt, welcher die Blutabnahme vornimmt, bis ins Labor entfallen können.

Schließlich sind vorteilhafte Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Verfahrens in den Ansprüchen 35 bis 40 angegeben.

Es ist dabei von Vorteil, den zweiten Behälter entsprechend Anspruch 35 als erfindungsgemäße Trennvorrichtung auszubilden, wodurch das Verfahren entsprechend vereinfacht bzw. verkürzt werden kann.

Weiters ist es möglich, zur Abtrennung der Komponente aus der Probe das Trennelement aus dem zweiten Behälter zu entfernen, bzw. das Trennelement zur weiteren Aufarbeitung bzw. zur Vorbereitung auf die Analyse das Trennelement in einen weiteren Behälter zu überführen, entsprechend den Ansprüchen 36 und 37, da es damit möglich wird - falls

erforderlich - das Filtrat und die Komponente gesondert weiterzubehandeln.

Es ist weiters möglich, die Komponente nach Anspruch 38 im zweiten Behälter zu waschen, wodurch einzelne Zwischenschritte, insbesondere das Verbringen des Trennelementes in einen weiteren Behälter, entfallen können.

Dabei ist von Vorteil, wenn dieser zweite Behälter vor einem Waschschritt nach Anspruch 39 bzw. 40 evakuiert wird bzw. die Pufferlösung mittels Überdruck transportiert wird, damit auf zeitraubende Zentrifugierschritte verzichtet werden kann.

Die Verwendung der Trennvorrichtung bzw. des Kits zur Nucleinsäureanalytik ist in den Ansprüchen 41 bzw. 42 gekennzeichnet.

Kurzbeschreibung der Figuren

Zum besseren Verständnis wird die Erfindung anhand der folgenden schematischen Darstellungen erklärt. Es zeigen:

Fig. 1 einen Kit zur Abtrennung von zumindest einer Komponente aus einer Probe biologischen Ursprungs mit einer erfindungsgemäßen Trennvorrichtung;

Fig. 2 eine Ausführungsvariante der Trennvorrichtung;

Fig. 3 eine weitere Ausführungsvariante der Trennvorrichtung;

Fig. 4 eine Ausführungsvariante der Trennvorrichtung, wobei der Behälter, in dem die Trenneinrichtung angeordnet ist, zwei Zugangsöffnungen zum Innenraum des Behälters aufweist;

Fig. 5 eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 6 eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 7 eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 8 die Verbindungsvorrichtung nach Fig. 7 in Draufsicht;

Fig. 9 eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 10 eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 11 eine Ausführungsvariante der Trennvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 12 eine Ausführungsvariante der Trennvorrichtung in Seitenansicht, ge-

schnitten;

Fig. 13 eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 14 eine Ausführungsvariante zur Halterung des Trennelementes in der Trennvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 15 eine weitere Ausführungsvariante zur Halterung des Trennelementes in der Trennvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 16 eine andere Ausführungsvariante zur Halterung des Trennelementes in der Trennvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten;

Fig. 17 Ausführungsvarianten des Trennelementes mit Vorkehrungen für die Entnahme desselben aus der Trennvorrichtung in Seitenansicht, geschnitten.

Detailbeschreibung

Einführend sei festgehalten, daß in den unterschiedlich beschriebenen Ausführungsformen gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen bzw. gleichen Bauteilbezeichnungen versehen werden, wobei die in der gesamten Beschreibung enthaltenen Offenbarungen sinngemäß auf gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen bzw. gleichen Bauteilbezeichnungen übertragen werden können. Auch sind die in der Beschreibung gewählten Lageangaben, wie

109020525-070601

z.B. oben, unten, seitlich usw. auf die unmittelbar beschriebene sowie dargestellte Figur bezogen und sind bei einer Lageänderung sinngemäß auf die neue Lage zu übertragen. Weiters können auch Einzelmerkmale oder Merkmalskombinationen aus den gezeigten und beschriebenen unterschiedlichen Ausführungsbeispielen für sich eigenständige, erfinderische oder erfindungsgemäße Lösungen darstellen.

In Fig. 1 ist eine erste Ausführungsvariante eines erfindungsgemäßen Kits 1 zur Abtrennung von zumindest einer Komponente aus einer Probe biologischen Ursprungs dargestellt. Dieser Kit 1 umfaßt eine Trennvorrichtung 2, die als Behälter 3 ausgebildet ist, mit der zumindest eine Komponente vom Rest der Probe abgetrennt wird, eine Verbindungsvorrichtung 4 sowie einen weiteren Behälter 5, der im vorliegenden Beispiel als Blutabnehmeröhrchen ausgebildet ist.

Vorzugsweise wird der Kit 1, insbesondere die Trennvorrichtung 2, zur Aufkonzentrierung von Nucleinsäuren, also beispielsweise DNA oder RNA, aus Vollblut verwendet.

Selbstverständlich kann die Trennvorrichtung 2 bzw. der Kit 1 auch zur Aufkonzentrierung anderer Komponenten aus Blut herangezogen werden bzw. können gleichzeitig mehrere Komponenten aus Blut abgetrennt werden und es ist hierzu möglich, ein Trennelement 6, welches in der Trennvorrichtung 2 angeordnet ist, entsprechend auszubilden. Im folgenden soll jedoch nur die Aufkonzentrierung von Nucleinsäuren behandelt werden, sodaß also auch die Ausbildung der Trennvorrichtung auf diese abgestellt ist, jedoch ist dies im obigen Sinne nicht limitierend zu verstehen.

Die zu analysierende Probe, d.h. im vorliegenden Beispiel das Vollblut, wird in her-

kömmlicher, aus dem Stand der Technik bekannter Weise mit dem Behälter 5 abgenommen. Dieser Behälter 5 weist an seinem offenen Ende eine Verschlusskappe 7 auf, wobei in dieser ein selbstverschließendes, durchstechbares Septum 8 angeordnet ist. Ausbildungen derartiger Blutabnahmeröhrchen bzw. Behälter 5, sind z.B. aus der WO 95/17253 A1 bekannt und ist der Inhalt dieses Dokumentes als Teil der gegenständlichen Beschreibung aufzufassen, wobei selbstverständlich auch einschichtige Behälter 5 verwendet werden können.

Selbstverständlich ist es möglich, sämtliche bekannte Arten von Blutabnahmeröhrchen bzw. auch anders ausgestaltete Behälter 5 im gegenständlichen Analysekit zu verwenden, wobei der jeweilige Behälter 5 einen Teil des erfindungsgemäßen Kits 1 bilden kann bzw. auch separiert vom Kit 1, also fakultativ, für den erfindungsgemäßen Kit 1 zu betrachten ist, wodurch der Vorteil erreicht werden kann, daß die Art dieser Behälter 5 nicht nur auf den Systemanbieter beschränkt ist.

Vorzugsweise wird ein evakuiertes Blutabnahmeröhrchen als Behälter 5 zur Blutabnahme verwendet, indem bereits ein Reagens bzw. Reagensgemisch zur Stabilisierung und/oder Lyse des Blutes, d.h. der Zellen und damit zur Vermeidung des vorzeitigen Abbaues von Nucleinsäuren durch RNAsen enthalten ist. Dieses Reagens bzw. Reagensgemisch kann, wie aus der WO 00/09746 A1 bekannt, welche ebenfalls einen Teil des Inhalts dieser Beschreibung bildet, ein Guanidiniumsalz sowie, wie bereits einleitend erwähnt, weiters eine Puffersubstanz, ein Reduktionsmittel und/oder ein Detergenz entsprechend den Angaben in dieser WO 00/09746 A1 in den dort angegebenen Konzentrationsbereichen umfassen. Mit Hilfe dieser Reagenzzusammensetzung ist es möglich, die Stabilisierung der Blutprobe derart durchzuführen, daß über einen bestimmten Zeitraum, z.B. 3 bis 5 Tage, auf eine Tieftemperaturlagerung, wie sie derzeit üblich ist, zu verzichten. Des weiteren erfolgt durch dieses

Reagensgemisch bereits ein erforderlicher Schritt in der Probenaufbereitung, nämlich die Lyse, sodaß also die Nucleinsäuren aus den Zellen freigesetzt vorliegen.

Weiters ist es möglich, daß in dem Behälter 5 diverse Agenzien vorliegen, z.B. eine Behälterinnenwand 9 damit besprüht ist.

Es ist auch möglich, daß das Septum 8 nicht in einer Verschlußkappe 7, z.B. einer Schraubkappe angeordnet ist und über diese im Behälter gehalten ist, sondern daß die Halterung ausschließlich über einen Reibschluß zwischen der Behälterinnenwand 9 und dem Septum 8 erfolgt, insbesondere bei Ausbildung des Septums 8 aus einem Kautschuk, z.B. Brombuthylkautschuk. Der Reibschluß kann aber auch bei der Ausführung Schraubkappe mit darin gehaltenem Septum eine Rolle spielen, insbesondere dann, wenn ein evakuiertes Blutabnehmeröhrchen als Behälter 5 zur Blutabnahme verwendet wird.

Die Verbindungsvorrichtung 4 nach dem Ausführungsbeispiel der Fig. 1 ist in Form eines Gefäßes 10 ausgeführt, in dessen unteren Endbereich eine doppelendige Kanüle 11 gehalten ist. Mit Hilfe dieser Kanüle 11 wird einerseits das Septum 8 des Behälters 5 und andererseits ein weiteres Septum 12 der Trennvorrichtung 2 penetriert, und damit die Strömungsverbindung zwischen dem Behälter 5 und der Trennvorrichtung 2, d.h. dem Behälter 3, hergestellt.

Die Ausbildung der Verbindungsvorrichtung 4 in Gefäßform bietet den Vorteil, daß der Behälter 5 einerseits an einer Gefäßinnenwand 13 des Gefäßes 10 während des Aufstekens bzw. Ineinandersteckens des Behälters 5 in die Verbindungsvorrichtung 4 geführt bzw. gehalten wird.

Es ist aber auch möglich, die Verbindungsvorrichtung 4 so auszuführen, daß diese im wesentlichen nur die Kanüle 11 umfaßt. Gegebenenfalls kann daran ein Griffstück angeordnet sein. Diese sehr einfache Ausführungsvariante kann insbesondere dann verwendet werden, wenn die Halterung und/oder Führung des Behälters 5 durch die Kanüle alleine ausreichend ist.

Wie in Fig. 1 dargestellt, kann die Kanüle 11 an zumindest einem ihrer Endbereiche eine Schutzeinrichtung 14 aufweisen. Diese Schutzeinrichtung 14 kann beispielsweise als Schlauchventil ausgeführt werden, welches, wie in Fig. 1 strichliert dargestellt, beim Aufschieben des Behälters 5 zurückgeschoben wird und damit die Kanüle freigibt, da ein Widerstand, der von diesem Schlauchventil beim Aufschieben des Behälters 5 ausgeübt wird, zu gering ist, um das Septum 8 des Behälters 5 zu penetrieren.

Es wird somit eine Strömungsverbindung zwischen der Kanüle 11 und dem Behälter 5 hergestellt.

Wie aus Fig. 1 ersichtlich, kann das Gefäß eine Gefäßhöhe 15 aufweisen, die größer ist als eine Höhe 16 des in einen Gefäßinnenraum 17 des Gefäßes 10 vorragenden Teils der Kanüle 11. Damit kann insbesondere die Sicherheit des Systems erhöht werden, in dem nämlich eine Verletzungsgefahr, ausgehend von der Spitze der Kanüle 11 für den Anwender, weitestgehend vermieden werden kann.

An einem dem Endbereich des Gefäßes 10, in welchem die Kanüle 11 gehaltert ist, in Richtung einer Längsmittelachse 18 gegenüberliegenden Endbereich des Gefäßes 10 ist dieses offen ausgebildet und kann einen insbesondere über den gesamten Umfang umlaufen-

den Gefäßsteg 19 aufweisen. Damit kann die Handhabbarkeit des Systems, insbesondere der Verbindungsvorrichtung 4, beim Einschieben des Behälters 5 verbessert werden.

Der weitere Kanülenteil der doppelendigen Kanüle 11, welcher aus der Verbindungsvorrichtung 4 herausragt, kann ebenfalls eine Schutzeinrichtung 14 (nicht dargestellt) aufweisen, z.B. eine Schraubkappe, die vor der Verwendung der Verbindungsvorrichtung 4 entfernt wird und somit dieses Kanülenende freigelegt wird.

Um nun die Strömungsverbindung zwischen dem Behälter 5 und dem Behälter 3, d.h. der Trennvorrichtung 2 herzustellen, wird dieses offene Kanülenende durch das Septum in einen Trennvorrichtungsinnenraum 20 eingeführt und dabei das Septum 12 in an sich bekannter Weise penetriert.

Dieses Septum 12 kann ähnlich zum Septum 8 des Behälters 5 ausgebildet sein und beispielsweise aus Brombuthylkautschuk gefertigt sein und wiederum in einer Verschlusskappe 21, z.B. einer Schraubkappe, gehalten sein.

Wie aus Fig. 1 ersichtlich ist, ist zwischen einer Verschlusskappeninnenwand 22 und dem Septum 12 bzw. 8 zumindest teilweise ein Abstand ausgebildet, um ein Einschieben bzw. Einschrauben eines Behälterunterteils 23 bzw. 24 und damit das Befestigen der Schraubkappe auf diesen Behälterunterteilen 23, 24 zu ermöglichen.

Eine Länge 25 des über die Verbindungsvorrichtung 4 vorragenden Teils der Kanüle 11 ist dabei so bemessen, daß ein Durchstechen des im Behälter 3 angeordneten Trennelementes 6 während des Aufschiebens der Verbindungsvorrichtung 4 auf den Behälter 3 ver-

mieden wird. Selbstverständlich ist es möglich, daß auch ein Abstand 26 des Trennelementes 6 von einer entlang der Längsmittelachse 18 diesem gegenüberliegenden Verschußkappendfläche 27 entsprechend bemessen wird, um dies zu verhindern. Beispielsweise ist es möglich, daß, sofern der Behälter 3 konisch nach oben, d.h. in Richtung der Verschußkappe 21, erweiternd ausgebildet ist, ein maximaler Durchmesser des Trennelementes 6 so gewählt wird, daß dieses auf einer vorbestimmbaren Höhe im Behälter 3 z.B. durch Reibschluß gehalten ist.

Im vorliegenden Beispiel nach Fig. 1 ist das Trennelement 6 in einem in den Behälter 3 einsetzbaren Behältnis 28 angeordnet. Dieses Behältnis 28 ist derart ausgeführt, daß es entlang der Längsmittelachse 18 zwei einander gegenüberliegende Öffnungen aufweist, zwischen denen das Trennelement 6 angeordnet ist. Dadurch wird die Probenaufgabe auf das Trennelement 6 und damit das Abtrennen der gewünschten Komponente aus der Probe sowie das Abfließen des aus der Probe zu separierenden Filtrates ermöglicht.

Das Trennelement 6 kann aus einer Gruppe umfassend Filter, Silikatmembranen, Ionenaustauschermembranen bzw. -säulen, Trennsäulen ausgewählt sein. Insbesondere erweist es sich für die Abtrennung von Nukleinsäuren als vorteilhaft, Silikatmembranen zu verwenden, da diese eine entsprechende Oberflächenladung durch Ladungsverschiebung innerhalb der „Moleküle“ aufweisen und somit die Adsorption der geladenen entsolvatisierten Nukleinsäuremoleküle an dem Trennelement 6 ermöglicht wird.

Von Vorteil erweist es sich, wenn nicht nur der Behälter 5, sondern auch der Behälter 3, d.h. die Trennvorrichtung 2 evakuiert bzw. evakuierbar ist, da damit ein automatisches Einsaugen der Probe über die Kanüle 11 in den Behälter 3 durch Herstellung der Strömungs-

verbindung zwischen den Behältern 3, 5 erfolgt. Das Vakuum, d.h. der Unterdruck im Behälter 3, kann dabei so bemessen sein, daß eine bestimmte Flüssigkeitsmenge, z.B. im Bereich zwischen 0,2 ml bis 1 ml an Probe aus dem Behälter 5, also dem Blutabnehmeröhrchen, entnommen wird. Es wird damit auf einfache Weise möglich, den Rest der im Behälter 5 verbliebenen Probe für Rückstellproben, d.h. Proben zur Wiederholung der Analyse bzw. um anderwertige Analysen durchzuführen, zu bilden. Weiters erweist sich die Verwendung eines evakuierten Behälters 3 als Vorteil, da damit die unter Umständen sehr zeitraubenden Zentrifugierschritte, wie sie dem Stand der Technik entsprechend üblicherweise für derartige Analysen verwendet werden, entfallen können.

Neben beschriebener Ausführungsvariante bildet das durchstechbare selbstverschließbare Septum 12 ein Anschlußelement 29 zur Verbindung des Behälters 3 mit dem weiteren Behälter 5 unter Zuhilfenahme der Verbindungsvorrichtung 4. Wie im Folgenden noch ausgeführt wird, kann das Anschlußelement 29 aber auch derart ausgebildet sein, daß z.B. die Kanüle 11 einen Teil des Behälters 3 bzw. der Verschlußkappe 21 bildet, sodaß eine direkte Strömungsverbindung ohne Verbindungsvorrichtung 4 mit dem Behälter 5 hergestellt werden kann.

Die einzelnen Bestandteile des Kits 1 sind nach der Ausführungsvariante nach Fig. 1 mit rundem Querschnitt versehen, wie dies für Blutabnehmeröhrchen üblich ist. Diese Querschnittsform ist für die Erfindung allerdings nicht zwingend notwendig und sind auch anderwertige Behälterquerschnitte, z.B. rechteckige, quadratische, polygonale oder dgl. möglich.

Weiters sei an dieser Stelle erwähnt, daß die Ausbildung bzw. Anordnung einer Kanüle 11 in der Verbindungsvorrichtung 4 bzw. am Behälter 3, d.h. der Trennvorrichtung 2

nicht zwingend ist, sondern lediglich eine bevorzugte Ausführungsvariante darstellt und können auch andere, die Strömungsverbindung zwischen den Behältern 3, 5 herstellende Verbindungsvorrichtungen verwendet werden.

Insbesondere bei Verwendung von evakuierten bzw. evakuierbaren Behältern 3, 5 erweist es sich als vorteilhaft, wenn die Verbindungsvorrichtung eine zumindest annähernd gasdichte Verbindung zwischen diesen beiden Behältern ermöglicht. Dazu kann z.B. die Kanüle 11 aus im Stand der Technik bekannten, üblichen Materialien, z.B. Metallen gefertigt sein. Die Behälter 3, 5 selbst können ebenfalls aus einem entsprechenden Werkstoff, wie z.B. Glas, bevorzugt Kunststoff, bestehen, wobei insbesondere bei der Ausbildung mit Kunststoff auch mehrschichtige Behältervarianten möglich sind, wobei eine Schicht die Gasdichtheit und eine weitere Schicht die Flüssigkeitsdichtheit gewährleistet.

In den folgenden Ausführungsbeispielen werden jeweils Ausführungsvarianten der Bestandteile des Kits 1 beschrieben und können selbstverständlich sämtliche Bestandteile, insbesondere die Verbindungsvorrichtung 4 sowie die Trennvorrichtung 2 und gegebenenfalls der Behälter 5 beliebig miteinander kombiniert werden.

Die Ausführungsvariante nach Fig. 2 zeigt eine Trennvorrichtung 2, bei der nunmehr das Behältnis 28 in einer seiner Öffnungen, d.h. insbesondere der Öffnung, durch welche die Probe in das Behältnis 28 einströmt, einen insbesondere umlaufenden Steg 30 aufweist. Vorzugsweise ist ein Außendurchmesser 31 des Steges 30, d.h. der maximale Durchmesser, derart ausgebildet, daß dieser einem Außendurchmesser 32 des Behältnisses 28 in diesem Bereich entspricht, womit es möglich wird, daß das Behältnis 28 nach dem Einsetzen in den Behälter 3 auf seiner Wandung im Bereich der Öffnung des Behälters 3 aufliegt und

somit zwischen der Verschlußkappe 21, insbesondere einem in Richtung zumindest annähernd senkrecht auf die Längsmittelachse 18 weisenden Steg 33, und dem Behälter 3 nach dem Aufschieben der Verschlußkappe 21 auf den Behälter 3 festgeklemt wird. Dies hat nicht nur den Vorteil einer festen und sicheren Befestigung des Behältnisses 28 bzw. des darin angeordneten Trennelementes 6 im Behälter 3, sondern kann damit weiters nach Entfernung der Verschlußkappe 21 vom Behälter 3 das Behältnis 28 einfach aus diesem zur weiteren Bearbeitung der abgetrennten Komponente auf dem Trennelement 6 herausgenommen werden.

Selbstverständlich ist es bei dieser Ausführungsvariante wiederum möglich, daß die Höhe des Behältnisses 28 in Richtung der Längsmittelachse 18 an das nicht dargestellte Kanülenende, insbesondere die Länge 25 der Kanüle 11 abgestimmt wird.

Die Fig. 3 zeigt eine Ausführungsvariante der Trennvorrichtung 2, bei der das Trennelement 6 nicht in einem Behältnis 28 gehalten ist, sondern auf einem von der Behälterinnenwand 9 in Richtung auf die Längsmittelachse 18 zumindest bereichsweise vorspringenden Steg 34 aufliegt. Vorteilhaft ist, wenn dieser Steg 34 umlaufend über den gesamten inneren Umfang, d.h. im Bereich des Innenraums des Behälters 3 ausgebildet ist. Das Trennelement 6 ist dabei scheibenartig ausgebildet und weist einen maximalen Durchmesser auf, der an den Innendurchmesser des Behälters 3 angepaßt ist, sodaß die Gefahr, daß aufgegebene Probenflüssigkeit um das Trennelement 6 herum zwischen diesem und der Behälterinnenwand 9 abläuft, verringert werden kann. Gegebenenfalls ist es möglich, zwischen der Behälterinnenwand 9 und/oder dem Steg 34 und dem Trennelement 6 zumindest ein Dichtelement, z.B. einen O-Ring oder dgl. anzuordnen.

In Fig. 4 sind im Prinzip zwei Ausführungsvarianten der Trennvorrichtung 2, welche jeweils für sich eigenständig verwirklicht werden können, dargestellt.

Zum einen betrifft dies die Anordnung einer Nut 35 an der Behälterinnenwand 9 des Behälters 3.

Das Trennelement 6 weist wiederum einen maximalen Durchmesser in Richtung senkrecht auf die Längsmittelachse 18 auf, der so bemessen ist, daß dieses Trennelement 6, welches wiederum nicht in einem gesonderten Behältnis 28 gehalten ist, über seinen äußeren Umfang in diese Nut 35 eingreift und somit bewegungsfest gehalten ist.

Zum anderen zeigt die Ausführungsvariante nach Fig. 4 einen in beiden Endbereichen mit der Verschlusskappe 21 verschließbaren Behälter 3, sodaß also der Innenraum des Behälters 3 beidseitig zugänglich ist. Von Vorteil ist bei dieser Variante, daß die zu analysierende Probe in einem Endbereich über das Septum 12 auf das Trennelement 6 aufgegeben und das vom Trennelement 6 ablaufende Filtrat über den zweiten Endbereich, insbesondere wiederum ein Septum 12 mit Hilfe z.B. einer Kanüle aus dem Innenraum des Behälters 3 entfernt werden kann. Damit wird es möglich, daß die Trennvorrichtung 2 über den zweiten Endbereich z.B. nach der Probenaufgabe und dem Ablassen des Filtrates wieder evakuiert wird und somit weitere Vorbereitungsschritte der zu untersuchenden Substanz, beispielsweise Waschschrirte in ein und dem selben Behälter 3 d.h. Trennvorrichtung 2 durchgeführt werden können, indem die Waschflüssigkeit, insbesondere der Waschpuffer, über das Septum 12, d.h. eine dieses durchstoßende Kanüle in die Trennvorrichtung 6 eingefüllt wird und durch das Trennelement 6 automatisch gesaugt wird, sodaß auf diverse Zentrifugierschritte verzichtet werden kann.

Es ist mit dieser Variante auch möglich, die zu untersuchende Komponente aus der Trennvorrichtung 2 nach erfolgter Aufbereitung in ein weiteres Gefäß zu eluieren, wobei je nach Bedarf die Eluation von beiden Seiten der Trennvorrichtung her erfolgen kann. Von Vorteil erweist es sich dabei, wenn die Verschlußkappe 21 entfernt wird und durch eine Kappe mit einem angeformten Ablauf, wie diese z.B. in Fig. 2 bei dem Behältnis 28 dargestellt ist, verwendet wird, da sich damit die untersuchende Komponente gezielt in ein weiteres Gefäß überführen läßt, ohne daß eine sehr große Oberfläche benetzt wird.

Weiters ist es mit dieser Ausführung der Trennvorrichtung 2 möglich, die einzeln benötigten Flüssigkeiten zur Probenaufbereitung mittels Überdruck zu transportieren, insbesondere wenn die Trennvorrichtung 2 über einen ihrer Endbereiche an eine Druckpumpe angeschlossen wird, wobei der Anschluß wiederum über ein zumindest annähernd kanülenartiges Verbindungsstück erfolgen kann.

Selbstverständlich ist es bei der Ausführungsvariante nach Fig. 4, wie auch bei allen anderen Ausführungsvarianten der Trennvorrichtung 2 möglich, das Trennelement 6 lösbar in der Trennvorrichtung 2 anzuordnen, beispielsweise indem für dieses Trennelement 6 ein entsprechend biegsames Material gewählt wird, das nach dem Einschieben in die Nut 35 ein-springt und umgekehrt aus dieser wieder entfernt werden kann.

Die Fig. 5 zeigt eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung 4. Diese weist ein zumindest annähernd rohrförmiges Außengehäuse 36 auf, welches beidseitig offen ist und in dem im Verlauf der Längsmittelachse 18 die wiederum insbesondere doppelendige Kanüle 11 im Innenraum befestigt ist, wobei die Befestigung derart ausgebildet ist, daß der Innenraum in zwei voneinander getrennte, nur über die Kanüle 11 verbundene Teilinnenräu-

me unterteilt ist. Die beiden Teilinnenräume weisen entlang der Längsmittelachse 18 eine Abmessung auf, die größer ist als die Länge des jeweiligen Teils der Kanüle 11, die in diesen Innenraumteil vorsteht. Damit wird nicht nur der Verletzungsschutz für den Anwender verbessert, sondern kann damit gleichzeitig eine verbesserte Halterung bzw. Führung der in Fig. 5 nicht dargestellten Behälter 3, 5 ermöglicht werden.

Die Fig. 6 zeigt eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung 4, welche in etwa der Verbindungsvorrichtung 4 nach Fig. 1 entspricht und wiederum in der Art eines Gefäßes 10 ausgebildet ist. Dabei ist an der Gefäßinnenwand 13 eine ringförmige Nut 37 ausgebildet, wodurch es möglich wird, das der weitere Behälter 5, d.h. das Blutabnehmeröhrchen, über einen ringförmigen Steg in dieser Nut 37 gehalten ist. Dieser ringförmige Steg kann z.B. durch die Verschlusskappe 7, insbesondere durch den Bereich der Verschlusskappennendfläche 27 gebildet werden. Es wird damit ein Fixierelement bzw. ein Schnappverschluss zur sicheren Halterung des Behälters ermöglicht.

In den Fig. 7 und 8 ist eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung 4 gezeigt, welche über eine andere Art eines Fixierelementes verfügt. Die Verbindungsvorrichtung 4 ist nach dieser Ausführungsvariante nicht rohrförmig ausgebildet, sondern können, wie dies insbesondere aus Fig. 8 ersichtlich ist, fingerartige Fortsätze 38 einer Grundplatte 39 die Fixierung des nicht dargestellten Behälters übernehmen. Dabei weisen diese Fortsätze 38 an ihrem der Grundplatte 39 gegenüberliegenden Ende eine Verbreiterung ihres Querschnittes auf, über welche der Behälter 5 geführt werden kann.

Von Vorteil ist es dabei, wenn, wie in Fig. 7 dargestellt, diese Fortsätze konisch in dem der Grundplatte 39 gegenüberliegenden Endbereich aufeinander zulaufend ausgebildet

sind und diese Fortsätze 38 eine gewisse Flexibilität aufweisen, sodaß Behälter 5 unterschiedlichsten Durchmessers in die Verbindungsvorrichtung 4 eingeschoben und fixiert werden können.

Selbstverständlich ist es möglich, eine beliebige Anzahl dieser Fortsätze 38 bei dieser Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung 4 vorzusehen, sodaß also die in Fig. 8 dargestellte Anzahl von vier Fortsätzen 38 nicht limitierend ist.

Des weiteren ist es auch bei dieser Ausführungsvariante möglich, daß die Fortsätze 38 eine Länge aufweisen, sodaß der in die selbe Richtung weisende Teil der Kanüle 11 in diese Richtung überdeckt wird.

In Fig. 9 ist eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung 4 dargestellt, welche wiederum zu der nach Fig. 1 dargestellten Verbindungsvorrichtung 4 ähnlich ist. Einziger Unterschied ist, daß die Verbindungsvorrichtung 4 nach Fig. 9 an ihrer unteren, der Trennvorrichtung 2 zugeordneten Seite ein Gewinde 40 aufweist. Die Trennvorrichtung 2 hat an der entsprechenden Stelle in der Verschlusskappe 21 ein entsprechendes Gegengewinde, sodaß also die Verbindungsvorrichtung 4 in die Verschlusskappe 21 einschraubbar ausgebildet ist.

Es wird damit der Vorteil erreicht, daß eine sichere Verbindung zwischen der Trennvorrichtung 2 und der Verbindungsvorrichtung 4 geschaffen wird, sodaß unter normalen Bedingungen der Handhabung ein unbeabsichtigtes Trennen dieser Bestandteile des Analysekits auszuschließen ist.

Fig. 10 zeigt eine Ausführungsvariante der Verbindungsvorrichtung 4, welche wiederum in Art eines Gefäßes 10 ausgebildet ist, wobei zusätzlich die Kanüle 11 durch ein Verschlußelement 41, z.B. einen Hahn, verschließbar ist und damit die Strömungsverbindung zwischen den nicht dargestellten Behältern 3, 5 unterbrochen werden kann. Dabei ist es möglich, dieses Verschlußelement 41 in Höhe des Bodens des Gefäßes anzuordnen bzw. ist selbstverständlich auch eine andersartige Anordnung möglich.

Die Fig. 11 zeigt eine Ausführungsvariante der Trennvorrichtung 2. Diese weist auf ihrem unteren Ende, wie bereits zu Fig. 4 beschrieben, die Verschlußkappe 21 auf, sodaß der Innenraum der Trennvorrichtung 2, d.h. des Behälters 3 wiederum von beiden Seiten zugänglich ist. In diesem Innenraum ist entsprechend der Ausbildung nach Fig. 4 das Trennelement 6 in der in der Behälterinnenwand 9 angeordneten Nut 35 gehalten.

Der zweite obere Endbereich der Trennvorrichtung 2 ist bei der Ausführungsvariante nach Fig. 11 mit dem Anschlußelement 29 versehen. Das Anschlußelement 29 ist bei dieser Ausführungsvariante als Kanüle 11 ausgebildet, welche in einer senkrecht auf die Längsmittelachse 18 verlaufenden, den Innenraum der Trennvorrichtung 2 verschließenden Trennwand 42 gehalten bzw. befestigt ist. Die Kanüle 11 wird auch bei diesem Ausführungsbeispiel wiederum von der Wandung der Trennvorrichtung 2 in Richtung der Längsmittelachse 18 überragt und kann zusätzlich, wie gezeigt, die Schutzeinrichtung 14 aufweisen.

Der Vorteil bei dieser Variante ist, daß auf die zusätzliche Verbindungsvorrichtung 4 durch die direkte Anordnung der Kanüle 11 an der Trennvorrichtung 2, d.h. durch die Ausbildung des Anschlußbereiches als Kanüle 11, verzichtet werden kann, sodaß also der in Fig.

11 nicht gezeigte weitere Behälter 5 direkt auf die Trennvorrichtung 2 aufgeschoben werden kann.

Die Vorteile der doppelseitigen Zugänglichkeit des Innenraums der Trennvorrichtung 2 wurden bereits oben stehend behandelt.

Bei dieser Variante der Trennvorrichtung 2 ist es weiters möglich, diese nicht evakuiert bzw. nicht evakuierbar auszuführen, insbesondere da es ebenso wie bei der Ausführungsvariante nach Fig. 4 möglich ist, über das zweite untere Anschlußelement 29, d.h. das Septum 12, z.B. eine Vakuumpumpe oder aber auch ein weiters nicht dargestelltes Gefäß mit dem Innenraum der Trennvorrichtung 2 strömungsverbunden anzuschließen, sodaß also das von dem Trennelement 6 ablaufende Filtrat in diesen weiteren Behälter aufgrund eines dort vorgelegten Vakuums abläuft. Eine entsprechende Adaptierung des Innenraums der Trennvorrichtung 2, z.B. der Ausbildung eines Konus unterhalb des Trennelementes 6, wobei in eine Öffnung des Konus eine Kanüle eines weiteren Behälters bzw. einer Verbindungsvorrichtung zu einem älteren Behälter eingreifen kann, angeordnet wird.

Die Fig. 12 zeigt eine Ausführungsvariante der Trennvorrichtung 2, insbesondere der Verschlusskappe 7. In dieser ist an einer inneren Oberfläche 43 derselben eine insbesondere umlaufende Nut 44 ausgebildet, in welcher das Trennelement 6, welches wiederum als Behältnis 28 mit an seiner oberen Öffnung angeordnetem Steg 30 entsprechend der Ausbildung nach Fig. 2 eingreift, gehalten ist. Oberhalb dieser Öffnung des Behältnisses 28 ist insbesondere zur Herstellung eines gas- und/oder flüssigkeitsdichten Verschlusses der Trennvorrichtung das als Septum 8 ausgebildete Anschlußelement 29 situiert.

Es wird damit der Vorteil erreicht, daß mit dem Entfernen der Verschlussskappe 7 von der Trennvorrichtung 2, d.h. dem Behälter 3 gleichzeitig und automatisch das Trennelement 6 aus diesem Behälter 3 mitentfernt wird und besteht damit weiters die Möglichkeit, insbesondere wenn gleichartige Behälter 3 verwendet werden, daß das Trennelement 6 zusammen mit der Verschlussskappe 7 auf einen weiteren Behälter aufgesetzt wird und dort die weitere Aufarbeitung bzw. Vorbereitung der abgetrennten Komponente aus der Probe biologischen Ursprungs erfolgt.

Es ist bei dieser Variante auch möglich, auf das Septum zu verzichten und andere Anschlußelemente vorzusehen, beispielsweise ein zu Fig. 10 beschriebenes Verschlusselement.

Schließlich zeigt Fig. 13 noch eine Ausführungsvariante der Trennvorrichtung 2, welche zweiteilig ausgeführt wird. Diese beiden Teile können z.B. über ein Gewinde 45 miteinander verbunden sein, denkbar sind aber auch Steckverschlüsse. In einem ersten oberen Teil 46 der Trennvorrichtung 2 ist ein Anschlußelement 29, z.B. entsprechend der Ausbildung nach Fig. 11 angeordnet und ist zwischen diesem und dem Gewinde 45 das Trennelement 6 wiederum scheibenförmig und in einer Nut 35 in der Behälterinnenwand 9 angeordnet.

Auf diese Weise ist eine einfache Trennung nach erfolgter Abtrennung der Komponente vom abgelaufenen Filtrat möglich.

Insbesondere bei Verwendung von evakuierten Behältern 5 (siehe Fig. 1) bzw. bei Verwendung einer evakuierten Trennvorrichtung 2 kann die Reihenfolge, in der die Teile des

erfindungsgemäßen Kits 1 ineinandergesteckt werden, aus leicht verständlichen Gründen eine Rolle spielen. Um diese Problematik zu lösen ist es möglich, einerseits das Anschlußelement 29, insbesondere die Kanüle 11, verschiebbar zu halten, beispielsweise in der Verbindungsvorrichtung 4, sodaß ein Durchstechen des Septums 12 der Trennvorrichtung 2 erst nach Penetration des Septums 8 (siehe Fig. 1) des weiteren Behälters 5, also des Blutabnehmeröhrchens, erfolgt.

Weiters ist es möglich, diese beiden Septen 8, 12 aus unterschiedlichen Werkstoffen zu fertigen, wobei die Härte als Septum 12 der Trennvorrichtung 2, also der Widerstand, den dieses Septum 12 der Penetration entgegensetzt, größer ist als die Härte des Septums 8 des weiteren Behälters 5.

Es wird also mit diesen Möglichkeiten automatisch die richtige Reihenfolge der Penetration bewerkstelligt.

Die Fig. 14 bis 16 zeigen verschiedenste Ausführungsvarianten der Trennvorrichtung 2 mit darin angeordnetem Trennelement 6, welches in Form des Behältnisses 28 ausgebildet ist. Dieses Behältnis 28 weist, wie bereits erwähnt, zwei gegenüberliegende Öffnungen auf, wobei die untere der beiden Öffnungen einen geringeren Durchmesser hat und als Abfluß für die vom Trennelement 6 nicht zurückgehaltene flüssige Phase, also das Filtrat, dient. Durch diesen geringeren Durchmesser kann erreicht werden, daß dieses Filtrat gleichmäßig in den darunterliegenden Innenraum des Behälters 3 abläuft.

Das Trennelement 6 ist bei den Ausführungsvarianten nach den Fig. 14 bis 16 aus dem Behälter 3 entnehmbar ausgeführt, beispielsweise um dieses in einen weiteren Behälter

zur weiteren Vorbehandlung der zu analysierenden Spezies zu überführen. Dazu kann das Trennelement 6, also das Behältnis 28, wie bereits vorher erwähnt, einen maximalen Durchmesser aufweisen, der einem inneren Durchmesser des Behälters 3 in etwa entspricht, sodaß zwischen dem Trennelement 6 und dem Behälter 3 ein Reibschluß hergestellt werden kann.

Andererseits kann, wie in Fig. 14 gezeigt, an der Innenwand des Behälters 3 zumindest teilweise, vorzugsweise umlaufend, ein Haltesteg 47 angeordnet, insbesondere einstückig aus dem Material des Behälters 3 gefertigt sein, auf dem das Trennelement 6 gehalten werden kann. Dadurch ist es möglich, das Trennelement 6, also das Behältnis 28, hinsichtlich seiner Dimension in bezug auf den Innendurchmesser des Behälters 3 kleiner auszuführen, wodurch sich die Entnahme aus dem Behälter 3 erleichtern läßt. Die Höhe dieses Haltesteges 47 wird insbesondere so gewählt, daß das Trennelement 6, insbesondere die darin angeordnete Silikatmembran, durch die in Fig. 14 nicht dargestellte Kanüle 11 der ebenfalls nicht dargestellten Verbindungsvorrichtung 4 nicht durchstoßen wird.

Die Fig. 15 und 16 stellen Ausführungsvarianten zur Halterung des Trennelementes 6 dar, bei denen der Behälter 3 in Richtung parallel zur Längsmittelachse 18 eine Querschnittserweiterung aufweist, wodurch ein abgesetzter Behälter 3 entsteht. Durch diese Querschnittserweiterung im oberen Bereich des Behälters 3 wird eine ringförmige Lagerfläche 48 gebildet, auf welcher das Trennelement 6, d.h. das Behältnis 28 gehalten werden kann. Wie die Fig. 15 und 16 zeigen, kann die Anordnung der Lagerfläche 48 hinsichtlich ihrer Höhe in bezug auf die Gesamthöhe des Behälters 3 variiert werden, sodaß, je nachdem, ob der Steg 30 des Trennelementes 6 auf dieser Lagerfläche 48 gehalten ist (Fig. 15) oder aber, sofern eine Ausbildung des Steges 30 am Trennelement 6 nicht gewünscht ist, eine untere Endfläche 49 des Trennelementes 6, welche im Bereich der kleineren der beiden Öffnungen des Trennele-

mentes 6 angeordnet ist, gehaltert werden kann.

Die Fig. 17 zeigt schließlich verschiedene, nicht limitierende Ausbildungen des Trennelementes 6, welches wiederum in Art des Behältnisses 28 ausgebildet ist, mit einer Entnahmeeinrichtung 50, um das Trennelement 6 mit einer Entnahmevorrichtung 51, welche z.B. durch eine entsprechend ausgebildete Pinzette gebildet sein kann, aus dem Behälter 3 der Trennvorrichtung 2 (nicht dargestellt) entnehmen zu können, ohne daß das Trennelement 6 mit den Fingern berührt werden muß, was insbesondere in Hinblick auf die Abtrennung von Nucleinsäuren von Bedeutung ist, da durch direkte Berührung des Trennelementes 6 eine Verunreinigung der darauf von der biologischen Probe abgetrennten Nucleinsäuren möglich ist.

Um den Eingriff der Entnahmevorrichtung 51 in die Entnahmeeinrichtungen 50 zu ermöglichen, kann diese, wie im linken Teil der Fig. 17 dargestellt in Form einer Ringnut 52 in der Innenwand des Behältnisses 28 ausgebildet sein. Selbstverständlich ist es hierbei möglich, diese nutförmige Ausnehmung nicht über den gesamten Umfang der Innenwand auszubilden, sondern diese partiell an der Innenwand anzuordnen.

Andererseits ist es möglich, diese Nut derart zu verlängern, daß ein Durchbruch durch die Wand des Behältnisses 28 ausgebildet wird, wie dies in Fig. 17 im linken Teil strichliert angedeutet ist.

Im rechten Teil der Fig. 17 ist eine Möglichkeit dargestellt, bei der im Bereich der Einlaßöffnung für die Probe, also der größeren der beiden Öffnungen des Behältnisses 28 ein wiederum umlaufender ringförmiger Vorsprung 53 an der Innenwand angeordnet, insbeson-

dere einstückig mit der Wand des Behältnisses 28 ausgebildet ist. Dieser Vorsprung 53 zeigt in Richtung auf die Längsmittelachse 18, wodurch nach Einführung der Entnahmeeinrichtung 51 in den Innenraum des Behältnisses 28 dieses mit der Unterseite des Vorsprungs 53, also jener Fläche, welche auf die kleinere der beiden Öffnungen weist, in Eingriff gebracht werden kann und somit das Trennelement 6 aus dem nicht dargestellten Behälter 3 entnommen werden kann.

Die Entnahmeeinrichtung 51 kann, wie bereits erwähnt, als Pinzette ausgebildet sein, mit zumindest annähernd senkrecht zur Haupttrichtung der Pinzette angeordneten Endfortsätzen – wie in Fig. 17 dargestellt – welche mit der Entnahmeeinrichtung in Eingriff gebracht werden können.

Selbstverständlich sind die dargestellten Methoden bzw. Einrichtungen zur leichteren Entnahme des Trennelementes 6 aus dem Behälter 3 nicht limitierend zu verstehen und sind Ausführungsvarianten vom Schutzzumfang der gegenständlichen Erfindung mitumfaßt. So ist es beispielsweise möglich, das Trennelement 6 zumindest teilweise aus einem Metall zu fertigen bzw. ein Metall an diesem anzuordnen, sodaß eine Entnahme des Trennelementes 6 unter Zuhilfenahme eines Magneten aus dem Behälter 3 möglich ist. Ebenso ist es denkbar, im Bereich der größeren der beiden Öffnungen, also der Einlaßöffnung des Behältnisses 28, z.B. Ösen anzuordnen, beispielsweise einstückig mit dem Behältnis 28 auszubilden, wobei die Entnahmeeinrichtung 51 in diese Ösen eingreifen kann. Ebenso ist es denkbar, am Trennelement 6 Laschen vorzusehen, welche gegebenenfalls zwischen der Verschlusskappe 21 und dem Behälter 3 geführt sein können, wobei es bei dieser Ausführungsvariante ebenfalls möglich ist, daß diese Laschen nach Entfernen der Verschlusskappe 21 mit den Fingern ergriffen werden können und das Trennelement 6 nachher aus dem Behälter 3 gezogen werden

kann.

Es sei abschließend noch erwähnt, daß mit den einzelnen Bestandteilen des Analysekits, insbesondere der unterschiedlichen Ausführungsvarianten, unterschiedliche Kombinationen untereinander möglich sind, wobei diese Bestandteile wiederum bestimmte Details von in anderen Ausführungsvarianten beschriebenen Ausbildungen aufweisen können.

Der Ordnung halber sei abschließend darauf hingewiesen, daß zum besseren Verständnis des Aufbaus des Kits 1 bzw. der Trennvorrichtung 2 diese bzw. deren Bestandteile teilweise unmaßstäblich und/oder vergrößert und/oder verkleinert dargestellt wurden.

Die den eigenständigen erfinderischen Lösungen zugrundeliegende Aufgabe kann der Beschreibung entnommen werden.

Vor allem können die einzelnen in den Fig. 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17 gezeigten Ausführungen den Gegenstand von eigenständigen, erfindungsgemäßen Lösungen bilden. Die diesbezüglichen, erfindungsgemäßen Aufgaben und Lösungen sind den Detailbeschreibungen dieser Figuren zu entnehmen.

Bezugszeichenliste

- 1 Kit
- 2 Trennvorrichtung
- 3 Behälter
- 4 Verbindungsvorrichtung
- 5 Behälter
- 6 Trennelement
- 7 Verschlußkappe
- 8 Septum
- 9 Behälterinnenwand
- 10 Gefäß
- 11 Kanüle
- 12 Septum
- 13 Gefäßinnenwand
- 14 Schutzeinrichtung
- 15 Gefäßhöhe
- 16 Höhe
- 17 Gefäßinnenraum
- 18 Längsmittelachse
- 19 Gefäßsteg
- 20 Trennvorrichtungsinnenraum
- 21 Verschlußkappe
- 22 Verschlußkappeninnenwand
- 23 Behälterunterteil

1.09040" 52500650

- | | |
|----|--------------------------|
| 24 | Behälterunterteil |
| 25 | Länge |
| 26 | Abstand |
| 27 | Verschlußkappenendfläche |
| 28 | Behältnis |
| 29 | Anschlußelement |
| 30 | Steg |
| 31 | Außendurchmesser |
| 32 | Außendurchmesser |
| 33 | Steg |
| 34 | Steg |
| 35 | Nut |
| 36 | Außengehäuse |
| 37 | Nut |
| 38 | Fortsatz |
| 39 | Grundplatte |
| 40 | Gewinde |
| 41 | Verschlüsselement |
| 42 | Trennwand |
| 43 | Oberfläche |
| 44 | Nut |
| 45 | Gewinde |
| 46 | Teil |
| 47 | Haltesteg |
| 48 | Lagerfläche |

- 49 Endfläche
- 50 Entnahmeeinrichtung
- 51 Entnahmevorrichtung
- 52 Ringnut
- 53 Vorsprung

7090/0" 52500660